

Selected file: WPIL

You are now connected to Derwent World Patent Index
(c) Derwent Information Ltd., All Rights Reserved.
UP (basic) , UE (equiv) , UA (poly) , UB (chem) updates thru 1999-32

1/1 WPIL - (C) Derwent

AN - 1988-100226 [15]

XA - C1988-044869

TI - Neutral ampholyte soln. - for washing skin and eyes affected by
acids or bases

DC - B05 D21

PA - (BLOM/) BLOMET M C

IN - BLOMET MC

NP - 1

NC - 1

PN - FR2602677 A 19880219 DW1988-15 14p *

AP: 1986FR-0011754 19860814

PR - 1986FR-0011754 19860814

IC - A61K-031/41 A61K-033/14

AB - FR2602677 A

Aq. physiological solutions for washing parts of the body (human or animal) that have been in contact with an acid or a base, comprise one or more ampholytes such that the pH of the solution is within the range 6-10, and the greatest of the base pK values is within the range 5-8, the greatest basic pK is below the smallest acid pK, and the solution is isotonic or slightly hypertonic with the part of the body to be treated.

- USE/ADVANTAGE - The solutions are particularly suitable for use in treating acid or base splashes in the eyes. There is no need to know the nature of the splashed material, and the solutions are far more effective than water.B (/0)

MC - CPI: B05-A01B B07-D09 B10-B02J B12-L04 D09-E

UP - 1988-15

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 602 677

(21) N° d'enregistrement national :

86 11754

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 31/415, 31/195, 33/14.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 14 août 1986.

(71) Demandeur(s) : BLOMET Marie-Claude, épouse MEYER.
— FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Marie Claude Blomet, épouse Meyer.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 7 du 19 février 1988.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(74) Mandataire(s) : Cabinet PLasseraud.

(54) Solution physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un
acide ou une base, et concentré pour sa préparation.

(57) La solution selon l'invention est isotonique ou légèrement
hypertonique avec la partie du corps à traiter, et comprend, en
tant qu'agent(s) actif(s), un ou plusieurs ampholyte(s) choisi(s)
de telle sorte que le pH de la solution soit dans la gamme de
6 à 8, le plus petit des pK acides dans la gamme de 6 à 10 et
le plus grand des pK basiques soit dans la gamme de 5 à 8, et
le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide.

De préférence, elle comprend au moins deux ampholytes,
dans des proportions prédéterminées.

Application au « lavage » des brûlures provoquées tant par
des acides que par des bases, notamment par projection dans
l'œil.

FR 2 602 677 - A1

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

Solution physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base, et concentré pour sa préparation.

5 L'invention a pour objet une solution physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal, notamment l'oeil, ayant été mises en contact avec un acide ou une base susceptible d'y provoquer des brûlures.

10 Lors de la manipulation des acides forts ou des bases fortes, notamment dans les usines et les laboratoires, il est fréquent que des projections accidentelles de ces réactifs atteignent la peau ou l'oeil. Il est très important alors, en particulier dans le cas d'une atteinte de l'oeil, de pouvoir agir rapidement pour empêcher, autant que faire se peut, l'apparition de brûlures ayant des conséquences irréversibles.

15 Il est d'usage courant de rincer la partie du corps atteinte avec de l'eau sans additif, par exemple l'eau du robinet. Toutefois, cette méthode simple, facilement applicable, et qui peut donner des résultats relativement satisfaisants sur des parties du corps assez peu fragiles telles que les mains, s'est révélée la plupart du temps insuffisante lorsqu'il s'agit de traiter l'oeil.

20 En effet, des études ont montré que la neutralisation d'un acide fort ou d'une base forte par l'eau nécessite plusieurs heures, ce qui n'est pas satisfaisant dans la mesure où pendant ce temps l'agent agressif poursuit son atteinte des cellules endothéliales, ce qui peut conduire à des effets catastrophiques dans le cas de l'oeil.

25 De plus, les effets de cette lenteur sont aggravés du fait que l'eau présente, par rapport à la peau ou à l'oeil, une hypotonicité. Ainsi, dans le cas de l'oeil, l'eau pénètre par effet osmotique dans le

stroma en entraînant avec elle une partie de l'agent agressif qui y provoque de l'œdème et des lésions dans les cellules endothéliales.

5 Pour remédier à ces inconvénients, on a également proposé de "laver" les acides par une solution d'un composé à caractère de base faible et les bases par une solution d'un composé à caractère d'acide faible, ces solutions étant de préférence isotoniques avec la partie du corps à traiter, par exemple le liquide lacrymal dans le cas de l'œil.

10 15 Il existe effectivement dans le commerce de telles solutions, par exemple à base d'acide borique pour laver les brûlures par les bases et à base de bicarbonate de sodium pour laver les brûlures par les acides.

20 25 De telles solutions donnent en général des résultats satisfaisants lorsque l'agent à l'origine de la brûlure, acide ou base, est connu. Malheureusement, tel n'est pas toujours le cas dans la pratique courante de l'industrie ou du laboratoire. Il est donc souhaitable de disposer d'une solution utilisable et efficace quel que soit le type de l'agent agressif, acide ou base.

30 35 Dans ce but, on a déjà proposé des tampons, c'est-à-dire des solutions comportant deux formes ioniques dérivées d'un même ion tel que par exemple l'ion phosphate, se transformant l'une en l'autre par réaction acido-basique.

Il existe ainsi sur le marché une solution comportant deux ions dérivés de l'ion phosphate PO_4^{3-} , à savoir les ions HPO_4^{2-} et H_2PO_4^- . Plus précisément, cette solution est un mélange de phosphate monosodique (NaH_2PO_4) et de phosphate disodique (Na_2HPO_4).

En fait les solutions de ce type ne présentent pas totalement l'efficacité recherchée, en raison notamment de la répartition des constantes d'équilibre

des réactions mises en jeu.

On a maintenant trouvé que, de manière surprenante, il était possible d'obtenir une solution physiologique unique présentant une efficacité satisfaisante et agissant rapidement tant vis-à-vis des acides que des bases, en ayant recours, pour réaliser cette solution à un ou plusieurs ampholyte(s) choisi(s) de telle sorte que le pK acide d'une part, et le pK basique d'autre part de la solution résultante présentent certaines 10 valeurs prédéterminées.

Il est à ce propos rappelé qu'un ampholyte est un électrolyte possédant à la fois la fonction acide et la fonction basique et présentant par conséquent au moins deux constantes de dissociation, l'une correspondant à la fonction acide, l'autre à la fonction basique.

On désigne ici par pK l'opposé du logarithme décimal de la constante de la réaction :



On désigne en outre par pK acide, le pK lorsque l'ampholyte est l'acide et par pK basique, le pK lorsque l'ampholyte est la base.

Ces définitions étant précisées, l'invention a pour objet une solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base, isotonique ou légèrement hypertonique avec la partie du corps à traiter, caractérisée en ce qu'elle comprend, en tant qu'agent(s) actif(s), un ou plusieurs ampholyte(s) choisi(s) de telle sorte que :

- le pH de la solution soit dans la gamme de 6 à 8,
- le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la gamme de 5 à 8, et
- le plus grand pK basique soit inférieur au

plus petit pK acide.

Il est rappelé que deux solutions sont isotoniques lorsqu'elles ont la même pression osmotique ou encore présentent le même abaissement du point de congélation de l'eau.

On entend ici par solution "légèrement hypertonique" une solution présentant une concentration molaire supérieure à la concentration qui correspond à l'isotonie, et au plus égale à deux fois cette concentration.

Ainsi par exemple une solution de chlorure de sodium à 14 g/l d'eau est isotonique pour l'oeil, tandis qu'une solution de chlorure de sodium à 9 g/l d'eau est isotonique pour la peau.

La solution aqueuse physiologique selon l'invention peut ne comporter qu'un seul ampholyte à condition qu'il présente d'une part un pK acide et d'autre part un pK basique répondant aux conditions précisées plus haut.

On peut citer en tant qu'ampholytes de ce type le dichlorhydrate d'histidine et le trichlorhydrate d'histidylhistidine.

Toutefois, dans la plupart des cas on a recours à au moins deux ampholytes différents dont l'un présente un pK acide et l'autre présente un pK basique répondant aux exigences indiquées plus haut, et qui seront appelés, pour plus de commodité, dans ce qui suit, "ampholyte anti-base" et "ampholyte anti-acide", respectivement. L'ampholyte anti-base et l'ampholyte anti-acide sont de préférence non conjugués, c'est-à-dire que l'un ne donne pas l'autre par une réaction acido-basique.

En tant qu'ampholytes anti-bases, c'est-à-dire présentant au moins un pK acide tel que $6 \leq pK \text{ acide} \leq 10$, on peut citer entre autres :

- le citrate disodique,
- l'alanine,
- le glutamate disodique,

- le glycocolle,
- la lysine,
- l'alanyl-alanine.

En tant qu'ampholytes anti-acides, c'est-à-dire 5 présentant au moins un pK basique tel que $5 \leq pK$ basique ≤ 8 , on peut citer entre autres :

- le bicarbonate de sodium,
- l'édéate trisodique (sel trisodique de l'EDTA).

10 Selon un mode préféré de mise en oeuvre, l'invention a pour objet une solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base, isotonique ou légèrement hypertonique avec la partie du corps à traiter, caractérisée en ce qu'elle comprend, en tant qu'agents actifs, au moins deux ampholytes choisis de telle sorte et dans des proportions telles que :

- le pH de la solution soit dans la gamme de 6 à 8,

20 - le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la gamme de 5 à 8,

- le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide, et

25 - le rapport de la somme du nombre de moles des ampholytes ayant un pK acide dans la gamme de 6 à 10 à la somme du nombre de moles des ampholytes ayant un pK basique dans la gamme de 5 à 8 soit compris entre 0,1 et 10.

30 Les solutions selon l'invention, notamment les solutions préférées définies ci-dessus présentent, comme il sera vu plus loin à la lumière des exemples, sous un volume relativement faible, une bonne activité tant vis-à-vis des acides que des bases.

35 Il est à noter que l'isotonicité peut être

réglé, si nécessaire, par addition d'adjuvants compatibles avec l'usage physiologique comme par exemple du chlorure de sodium ou du glucose.

5 L'invention a également pour objet un concentré destiné à la préparation, en présence d'eau, de la solution selon l'invention. Il convient de noter que dans l'esprit de l'invention un tel concentré peut se présenter sous forme d'une solution aqueuse ou d'une poudre.

10 Plus précisément, l'invention a également pour objet un concentré pour la préparation d'une solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base comportant, en tant qu'agent(s) actif(s), éventuellement en présence d'un ou de 15 plusieurs adjuvants, un ou plusieurs ampholyte(s) choisi(s) de telle sorte que :

- le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la 20 gamme de 5 à 8,
- le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide, et
- en présence d'eau le pH soit dans la gamme de 6 à 8.

25 Selon un mode préféré de réalisation, l'invention a également pour objet un concentré pour la préparation d'une solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base comportant en 30 tant qu'agents actifs, éventuellement en présence d'un ou de plusieurs adjuvants, au moins deux ampholytes choisis de telle sorte et dans des proportions telles que :

- le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la 35 gamme de 5 à 8,

- le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide,
- le rapport de la somme du nombre de moles des ampholytes ayant un pK acide dans la gamme de 6 à 10 à la somme du nombre de moles des ampholytes ayant un pK basique dans la gamme de 5 à 8 soit compris entre 0,1 et 10, et
- en présence d'eau le pH soit dans la gamme de 6 à 8.

10 Selon un mode préféré de réalisation des solutions et concentrés selon l'invention, le plus petit des pK acides est compris dans la gamme de 7,4 à 10 et le plus grand des pK basiques est compris dans la gamme de 5 à 7.

15 Les solutions physiologiques selon l'invention peuvent être préparées par dissolution directe des différents ingrédients, notamment le ou les ampholyte(s) et éventuellement le ou les adjuvant(s) dans de l'eau convenant à l'usage physiologique, aux proportions désirées.

20 Elles peuvent également être obtenues par dissolution d'un concentré en poudre ou dilution d'un concentré aqueux, avec dans chaque cas addition éventuelle d'un adjuvant.

25 Les concentrés en poudre peuvent être obtenus par simple mélange de leurs ingrédients dans les proportions désirées.

30 Les concentrés aqueux peuvent être obtenus par dissolution dans une proportion plus ou moins grande d'eau convenant à l'usage physiologique des différents ingrédients, dans les proportions désirées, à une concentration supérieure à la concentration désirée pour la solution physiologique finale.

35 L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs et des compte rendus d'essais *in vitro*, d'une part et *in vivo*, d'autre part, qui suivent.

EXEMPLE 1

Solution aqueuse, légèrement hypertonique pour l'oeil, contenant :

5 - dichlorhydrate d'histidine 40 g/l,
- chlorure de sodium 5 g/l.

Cette solution a un pH de 7,5 et permet de neutraliser 5 ml de base ou d'acide 1N avec moins de 30cm³.

EXEMPLE 2

10 Solution aqueuse, isotonique pour l'oeil, contenant :

- glycocolle 18,4 g/l,
- bicarbonate de sodium 5,6 g/l.

pH : 7,8.

EXEMPLE 3

15 Solution aqueuse, isotonique pour l'oeil, contenant :

- glycocolle 15,8 g/l,
- bicarbonate de sodium 5,6 g/l,
- chlorure de sodium 2 g/l.

20 pH : 7,8

EXEMPLE 4

Solution aqueuse, isotonique pour l'oeil, contenant :

25 - édétate trisodique 6,2 g/l,
- glycocolle 13,5 g/l.

pH : 7,8

Résumé des essais effectués avec les solutions des exemples 1 à 4 :

I Essais in vitro

30 Ces essais ont consisté à neutraliser d'une part des bases et d'autre part des acides. On a ainsi vérifié que 5 ml d'une solution normale d'acide ou de base étaient neutralisés par moins de 100 ml de solution selon l'invention.

35 Différentes vérifications ont permis par ailleurs de montrer que le pH revient toujours rapidement à

une valeur comprise entre 6 et 8, puis tend vers le pH initial des solutions (7,5 à 7,8 dans les cas étudiés).

5 Des essais comparatifs ont été effectués entre d'une part les solutions selon l'invention et d'autre part les produits actuellement utilisés dans l'industrie ou les laboratoires, à savoir l'eau, le bicarbonate de sodium, l'acide borique et le tampon phosphate.

10 Ces essais ont montré que les solutions selon l'invention présentent, par rapport à ces produits, une sécurité d'emploi considérablement améliorée. En effet, quelle que soit la nature de l'agent agressif, acide ou basique, il est neutralisé par l'une quelconque des solutions précitées, et ce qui est surtout important, avec un retour rapide à un pH physiologiquement acceptable (6 à 8).

15 II Essais in vivo
20 Ces essais consistent à étudier différents paramètres de l'oeil du lapin après une brûlure "calibrée" c'est-à-dire une brûlure provoquée en applicant sur l'oeil un papier filtre de 0,5 cm de diamètre, imbibé jusqu'à saturation de l'agent agressif, acide ou base, à une concentration de 1N, mais ne "gouttant" plus, avec lavage subséquent soit avec une solution selon l'invention, soit avec un produit selon l'art antérieur.
25 Après le lavage avec la solution choisie, on effectue des prélèvements afin d'étudier les pH extra- et intra-oculaire et l'évolution de la cornée.

30 Résultats

pH extra-oculaire

35 Solutions selon l'invention : retour du pH à la normale en moins de 30 secondes, quel que soit l'agent agressif.

Solutions de l'art antérieur : retour du pH à la normale possible uniquement dans le cas où la solution est spécifiquement adaptée à l'agent agressif.

pH intra-oculaire

Solutions selon l'invention : limite des variations de pH dans l'intervalle 6-8,5, ce qui permet d'éviter la destruction cellulaire.

5

Solutions de l'art antérieur : variations beaucoup plus grandes et plus lentes, certaines dépassant les valeurs critiques.

Résultats histologiquesStroma

10

Solutions selon l'invention : pas d'oedème.

Solutions selon l'art antérieur : oedème visible dans tous les cas où la solution utilisée n'est pas spécifiquement adaptée à l'agent agressif.

Cellules endothéliales

15

Solutions selon l'invention : conservation à plus de 95 % confirmant l'évolution du pH intra-oculaire.

20

Solutions selon l'art antérieur : conservation uniquement dans les cas où la solution est spécifiquement adaptée à l'agent agressif.

REVENDICATIONS

1. Solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base, isotonique ou légèrement hypertonique avec la partie du corps à traiter, caractérisée en ce qu'elle comprend, en tant qu'agent(s) actif(s), un ou plusieurs ampholyte(s) choisi(s) de telle sorte que :
 - 10 - le pH de la solution soit dans la gamme de 6 à 8,
 - le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la gamme de 5 à 8, et
 - 15 - le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide.
2. Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient, en tant qu'ampholyte unique, du dichlorhydrate d'histidine.
3. Solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base, isotonique ou légèrement hypertonique avec la partie du corps à traiter, caractérisée en ce qu'elle comprend, en tant qu'agents actifs, au moins deux ampholytes choisis de telle sorte et dans des proportions telles que :
 - 20 - le pH de la solution soit dans la gamme de 6 à 8,
 - le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la gamme de 5 à 8,
 - le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide, et
 - 30 - le rapport de la somme du nombre de moles des ampholytes ayant un pK acide dans la gamme de 6 à 10 à la somme du nombre de moles des ampholytes ayant un pK

basique dans la gamme de 5 à 8 soit compris entre 0,1 et 10.

5 4. Solution selon la revendication 1 ou 3, caractérisée en ce qu'elle contient, en tant qu'ampholytes, du glycocolle et du bicarbonate de sodium.

5 5. Solution selon la revendication 1 ou 3, caractérisée en ce qu'elle contient, en tant qu'ampholytes, du glycocolle et de l'édétate trisodique.

10 6. Solution selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un adjuvant, de préférence du chlorure de sodium ou du glucose, de préférence encore du chlorure de sodium.

15 7. Solution selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les ampholytes présentant un pK acide, d'une part et présentant un pK basique, d'autre part ne sont pas conjugués.

20 8. Concentré pour la préparation d'une solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base comportant, en tant qu'agent(s) actif(s), éventuellement en présence d'un ou de plusieurs adjuvants, un ou plusieurs ampholyte(s) choisi(s) de telle sorte que :

25 - le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la gamme de 5 à 8,

- le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide, et

30 - en présence d'eau le pH soit dans la gamme de 6 à 8.

35 9. Concentré pour la préparation d'une solution aqueuse physiologique pour le lavage des parties du corps humain ou animal ayant été mises en contact avec un acide ou une base comportant en tant qu'agents actifs, éventuellement en présence d'un ou de plusieurs adjuvants, au moins deux ampholytes choisis de telle

sorte et dans des proportions telles que :

- le plus petit des pK acides soit dans la gamme de 6 à 10 et le plus grand des pK basiques soit dans la gamme de 5 à 8,

5 - le plus grand pK basique soit inférieur au plus petit pK acide,

- le rapport de la somme du nombre de moles des amphotolites ayant un pK acide dans la gamme de 6 à 10 à la somme du nombre de moles des amphotolites ayant un pK basique dans la gamme de 5 à 8 soit compris entre 0,1 et 10, et

10 - en présence d'eau le pH soit dans la gamme de 6 à 8.

15 10. Concentré selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que l'adjuvant est du chlorure de sodium ou du glucose.